

Reaktionen der Hypophyse bei Frauen
mit verschiedenen endokrinen Störungen

von

Ulrike Elisabeth Maria Anspann

aus

Regensburg

Aus der Frauenklinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. K. G. Ober

Reaktionen der Hypophyse bei Frauen mit verschiedenen endokrinen Störungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Ulrike Elisabeth Maria Anspann

aus

Regensburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr. H. Becker

Korreferent: Prof. Dr. K.G. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 11. 1981

EINLEITUNG:

Seit der Darstellung und Synthetisierung des Releasinghormons der Gonadotropine (LH-RH) steht der Endokrinologie ein Diagnostikum zur Verfügung, das viele neue Erkenntnisse brachte und zunehmend an Bedeutung gewinnt. Mit Hilfe des Releasinghormons wurde es möglich, eine normal funktionierende Hypophyse von einer insuffizienten oder einer im Überschuß Gonadotropine produzierenden Hirnanhangsdrüse zu unterscheiden. Ferner gelang es, Störungen der Rückkopplungsmechanismen zwischen Hypophyse und Ovar aufzudecken.

Viele Untersucher haben sehr unterschiedliche Methoden zur Auswertung der hypophysären Gonadotropin-Ausschüttung beschrieben. Auch die Ergebnisse verschiedener Forscher differierten.

Wir versuchten deshalb, die normale Reaktion der Hypophyse vor und nach intravenöser LH-RH-Gabe herauszufinden, sowie ihre typischen Reaktionen bei verschiedenen endokrinen Fehlsteuerungen. Ein weiteres Ziel sollte die Darstellung bestimmter Gruppierungen sein, die eine sofortige Diagnosestellung ermöglichen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN:

Material und Methode.

Bei 280 Patientinnen im Alter von 15 bis 41 Jahren (Abb. 1) wurden die Serumwerte des luteinisierenden (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) vor und nach Stimulation mit 25 μ g des Releasinghormons der Gonadotropine (LH-RH) bestimmt.



Abb. 1: Altersverteilung

Die Diagnose bei diesen Frauen lautete vor der Untersuchung:

1. Primäre Amenorrhoe
2. Sekundäre Amenorrhoe bzw. post-pill-Amenorrhoe
3. Oligomenorrhoe oder Zyklusunregelmäßigkeiten
4. Hirsutismus mit mehr oder weniger ausgeprägter Virilisierung
5. Sterilität ungeklärter Genese

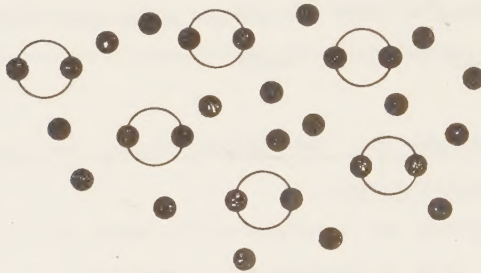
Stimulationstest mit dem Releasinghormon der Gonadotropine (LH-RH-Stimulationstest).

Zur Überprüfung der Hypophysenreaktion wurde bei allen Patientinnen der LH-RH-Stimulationstest durchgeführt.

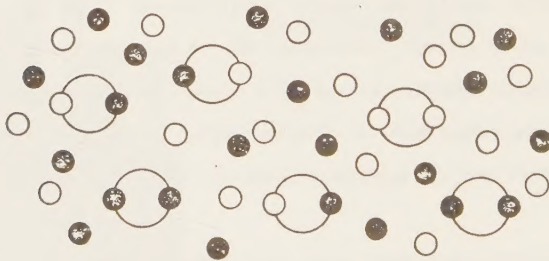
Den Frauen wurden im Abstand von 10 Minuten jeweils 5 ml Blut entnommen. Unmittelbar danach injizierten wir 25 µg des synthetischen LH-RH schnell intravenös. 25, 45 und 120 Minuten nach der Stimulation gewannen wir weitere Proben. Das Blut wurde zunächst bei Zimmertemperatur in Plastikröhrchen aufbewahrt, dann abzentrifugiert und das gewonnene Serum bei -20°C eingefroren.

Im endokrinologischen Labor der Frauenklinik wurde dann mit einer radioimmunologischen Methode die Serumkonzentration der Gonadotropine LH und FSH gemessen.

- a) Eine begrenzte Menge Antikörper wird mit einer bestimmten Menge Tracer inkubiert, so daß z. B. 40 bis 50 % des Tracers an den Antikörper gebunden sind.



- b) Nach Zugabe des unmarkierten Antikörpers findet eine Konkurrenzreaktion zwischen markiertem und unmarkierten Antigen um die begrenzten Bindungsplätze am Antikörper statt.



- c) Die antikörpergebundene Menge Tracer wird nach Abtrennung des Antikörper-Antigenkomplexes vom freien Anteil bestimmt. Ist wenig unmarkiertes Antigen eingesetzt worden, so ist der Anteil an gebundenem Tracer hoch, liegt viel unmarkiertes Antigen vor, so ist weniger Tracer gebunden.

Abb. 2: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips eines Radioimmunoassays.

Radioimmunologische Methodik.

Wir verwandten die Doppelantikörper-Solid-Phase-Methode. Das Prinzip dieser Bestimmung beruht darauf, daß sich das radioaktiv markierte und das unmarkierte Hormon nach dem Massenwirkungsgesetz gegenseitig von den Antikörperbindungsstellen verdrängen. Zur Vermeidung unspezifischer Reaktionen benutzt man Anti-Gammaglobuline, die an bromidaktivierte Zellulose gebunden sind (Immunosorbent). Die Antigen-Antikörper-Komplexe ergeben ein Präzipitat, dessen Radioaktivität nach Verwerfung des Überstandes gemessen wird. Diese ist umso größer, je geringer die unmarkierte und zu bestimmende Hormonmenge im Serum war.

Mit Hilfe von sieben Standardansätzen mit bekannter unmarkierter Hormonkonzentration erstellt man eine Eichkurve. Es wird hierzu ein Koordinatenkreuz verwandt, auf dessen X-Achse die Hormonkonzentration der Standardansätze in Nanogramm pro Milliliter (ng/ml) und auf dessen Y-Achse die mit dem Gamma-Zähler gemessene Impulsrate pro Minute aufgetragen wird. Aus dieser Kurve kann man dann die der Aktivität der Patientenprobe entsprechende Hormonkonzentration in Nanogramm ablesen.

1 ng FSH entspricht 169 ng des Standards LER 907 (internat. Standard);

1 ng LH entspricht 66 ng des Standards LER 907.

Die Bestimmung wird folgendermaßen durchgeführt:

Jeweils 0,1 ml des hochgereinigten Standardhormons bzw. 0,1 ml des Patientenserums werden mit 0,1 ml J^{125} -markiertem Hormon und

0,1 ml Antiserum gemischt und bei Raumtemperatur 18-20 Stunden inkubiert. Danach werden 0,5 ml Immunosorbent hinzupipettiert, um die Reaktion zu stoppen. Die verschlossenen Röhrchen werden 5 Stunden lang geschüttelt und anschließend zentrifugiert. Man saugt den Überstand ab und mißt die Radioaktivität des Präzipitates an einem Gammastrahlen-Meßplatz mit automatischem Probenwechsler. Trägt man die Impulsrate einer Probe auf der Y-Achse des Koordinatenkreuzes auf, so kann man mit Hilfe der Eichkurve die entsprechende Hormonkonzentration auf der X-Achse ablesen.

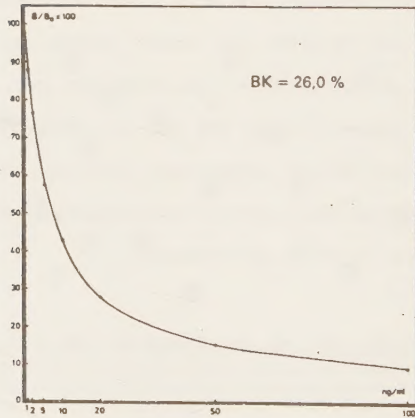


Abb. 3: Beispiel einer typischen Standardkurve (lineare Auftragung),

Bei gesunden geschlechtsreifen Frauen liegt die basale LH-Konzentration immer über der des FSH. Nach Stimulation der Hypophyse mit dem Releasinghormon der Gonadotropine übersteigt die LH-Konzentration normalerweise nicht das 10-fache des Basalwertes; die Stimulationswerte des FSH liegen niedriger und erreichen nach 25 Minuten etwa das 6-7-fache des Ausgangswertes.

Sistiert die endokrine Ovarialfunktion, so übersteigt sowohl die Basalkonzentration als auch die Stimulierbarkeit des FSH die des LH.

Zur genaueren Differenzierung dieser Befunde brachten wir von 280 Patientinnen alle Basal- und Stimulationswerte des LH auf eine Darstellung (Abb. 4). Ebenso verfahren wir mit den FSH-Werten (Abb. 5), um herauszufinden, ob man bereits auf den ersten Blick bestimmte Gruppierungen erkennen kann.

Ergebnisse.

Sowohl die Basal- als auch die Stimulationswerte des luteinisierenden Hormons (LH) zeigten einen fließenden Übergang vom untersten Meßbereich bis hin zur obersten Grenze der Meßbarkeit. Auch unter Anwendung verschiedener statistischer Verfahren gelang es nicht, eine diagnostisch verwertbare Gruppierung in bestimmten Bereichen nachzuweisen. Es zeigte sich zwar eine andeutete Häufung der Werte im Normalbereich und in der Region, die wir als überstimulierbar ansehen; man konnte aber auf keinen Fall eine Wiederfindung herausarbeiten, worauf sich eine Diagnose begründen ließe.



Abb. 4: LH-Basal- und -Stimulationswerte nach der Gabe des Releasinghormons der Gonadotropine bei 280 Frauen im Alter von 15-41 Jahren; Normalwerte: basal 0,8 - 4,8 ng/ml, nach Stimulation Anstieg bis zum 10-fachen Ausgangswert.

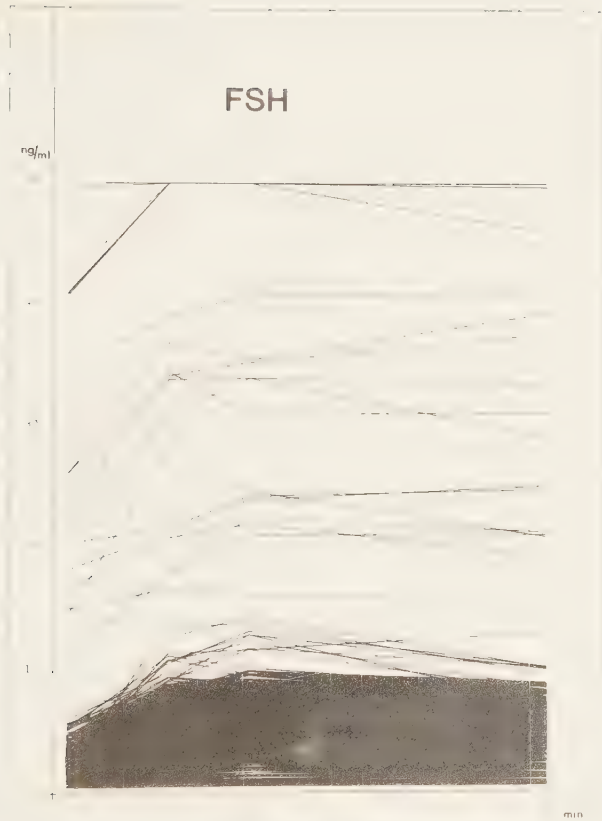


Abb. 5: FSH-Basal- und -Stimulationswerte nach der Gabe des Releasinghormons der Gonadotropine bei 280 Frauen im Alter von 15-41 Jahren; Normalwerte: basal 0,8 - 4,6 ng/ml, nach Stimulation Anstieg bis zum 6-7-fachen Ausgangswert innerhalb 25 Minuten.

Im Gegensatz hierzu fanden sich bei den Basal- und Stimulationswerten des follikelstimulierenden Hormons (FSH) statistisch erfaßbare Gruppierungen. Die meisten FSH-Werte lagen im Normbereich oder knapp darunter. Hiervon hob sich deutlich die hypophysäre Reaktion jener Frauen ab, die keine oder nur eine sehr geringe ovarielle Funktion aufwiesen. Diese Gruppe zeigte deutlich erhöhte Basalwerte und eine überschießende Reaktion nach LH-RH-Stimulation.

Als eigene Gruppe ließen sich die Verläufe bei Patientinnen mit laparoskopisch gesicherter Gonadendysgenesie abgrenzen. Die Basalwerte lagen noch über denen der Frauen nach der Menopause. Auch die Stimulation verlief noch überschießender als bei Patientinnen mit erloschener endokriner Ovarialfunktion.

Obwohl nach Auftragen sämtlicher Werte nur das FSH eine gewisse Differenzierung ermöglichte, kann man für die Praxis folgende Schlüsse ziehen:

Findet man ein hohes FSH im Basalbereich und eine überstimulierbarkeit, so handelt es sich um das Reaktionsbild, wie es in der Menopause zu finden ist.

Sind die Basalwerte höher als die Menopausenwerte, so kann man hier sicher vom Kurvenverlauf einer Gonadendysgenesie sprechen. Eine Verwechslung ist nicht möglich, da selbst bei Patientinnen, die operativ oder röntgenologisch kastriert wurden, nie ein Bild auftrat, wie es die Reaktionskurven der Frauen mit Streak-Gonaden zeigen.

Es besteht also die Möglichkeit, von vornherein diese beiden Formen endokriner Störungen aufgrund der FSH-Reaktion zu selektieren. Die klinische Bedeutung liegt darin, daß bei Kinderwunsch ein Therapieversuch nicht indiziert ist, weil nach den bisherigen Kenntnissen die Ovarien nicht stimulierbar sind und somit auch keine Ovulation mehr stattfinden kann.

Eine weitere Differenzierung ist anhand eines Kurvenverlaufs zu treffen, der sich nur gering von der X-Achse des Koordinatenkreuzes abhebt und in den unteren Normbereich übergeht. Dieses Reaktionsbild findet sich zum einen bei Patientinnen mit völliger Hypophyseninsuffizienz. Ihre Basalwerte sind sehr niedrig und die Hypophyse zeigt in den meisten Fällen auch nach wiederholter und steigender LH-RH-Dosierung keine Reaktion mehr.

Zum anderen tritt dieses Bild nach längerer Östrogen- oder Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie auf. In diesen Fällen kommt es zu einer völligen Suppression der Hypophyse, die auch mit hohen Gaben des Releasinghormons nicht zu durchbrechen ist. Hier muß die Untersuchung nach frühestens drei Monaten wiederholt werden. Liegt dann eindeutig eine Hypophyseninsuffizienz vor, ist eine Therapie bei Kinderwunsch nur noch mit exogen zugeführten Gonadotropinen möglich.

Der größte Anteil der Reaktionsbilder bewegt sich im Normbereich, sowohl in den Ausgangswerten als auch nach Stimulation. In solchen Fällen ist eine ovulationsstützende Therapie angezeigt.

Wir haben aufgrund klinischer Daten eine gesonderte Gruppe von Patientinnen herausgearbeitet, bei denen entweder eine langanhaltende Amenorrhoe besteht, ohne daß vorher schon ein regelmäßiger Zyklus eingetreten war; zum anderen Frauen, die eine verkürzte Lutealphase oder einen kletternden Temperaturanstieg der Basaltemperaturkurve aufweisen. In diesen Fällen findet man das LH bei den Basalwerten im Normbereich oder gering darüber. Nach LH-RH-Stimulation zeigt sich hier eine überschießende Reaktion des luteinisierenden Hormons, wobei auch nach zwei Stunden die Werte deutlich über dem Ausgangsbereich liegen. Beim FSH sind die Basalwerte normal; die Ergebnisse nach Stimulation liegen größtenteils noch im Normbereich. Manchmal sieht man jedoch bei sehr lange anhaltender Amenorrhoe eine gering überschießende Reaktion und eine verlängerte, vermehrte Ausscheidung (Abb. 6, 7).

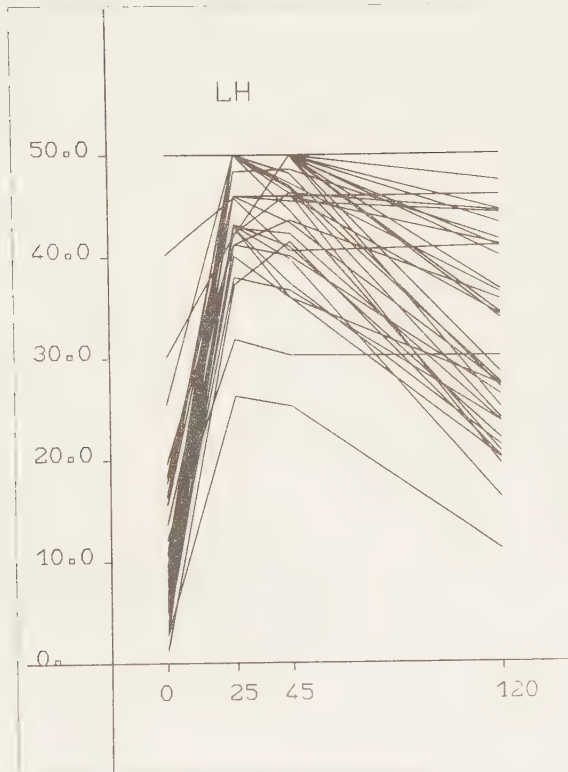


Abb. 6: LH-Ausschüttung der Hypophyse basal und nach intravenöser Gabe von 25 μ g LH-RH bei Frauen mit speziellen Formen der Ovarialinsuffizienz (s.S. 12).

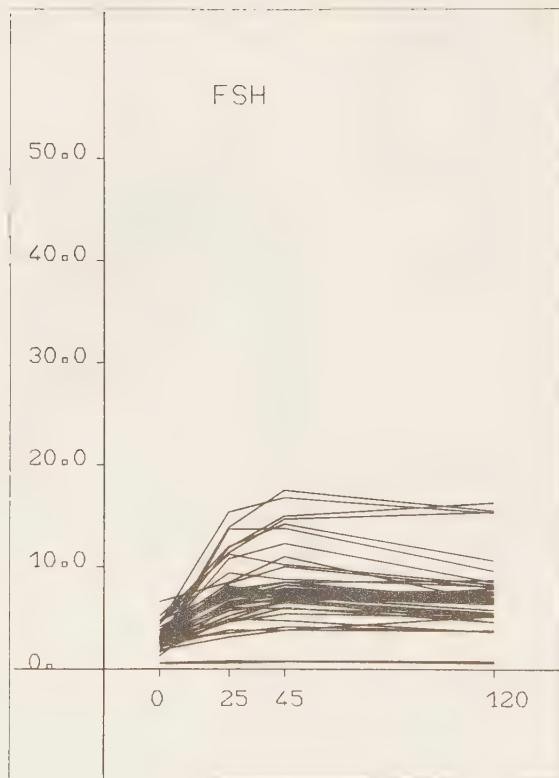


Abb. 7: FSH-Sekretion der Hypophyse basal und nach intravenöser Gabe von 25 µg LH-RH (gleiche Patientinnengruppe wie Abb. 6).

DISKUSSION:

In dieser Arbeit wurde versucht, aufgrund des Reaktionsbildes der Hypophyse vor und nach Stimulation mit dem Releasinghormon der Gonadotropine, bei 280 Frauen im Vergleich mit den klinischen Daten eine Möglichkeit der sofortigen Diagnosestellung zu finden.

Es war nach Auswertung aller Kurven nur möglich, zwei Krankheitsbilder primär zu selektieren. Es handelt sich dabei einmal um das Reaktionsbild von Frauen nach der Menopause, deren FSH im Basalwert deutlich erhöht ist und nach Stimulation mit dem Releasinghormon der Gonadotropine überschießend reagiert. Die zweite Gruppe bilden Patientinnen mit laparoskopisch gesicherter Gonadendysgenesie. Hier liegt das FSH noch höher als bei den Menopausenwerten, sowohl basal als auch nach LH-RH-Stimulation.

Bei allen anderen Erkrankungen des Ovars oder der Hypophyse findet sich ein fließender Übergang, besonders ausgeprägt beim LH.

Nur aufgrund des Vergleichs zwischen klinischen Daten und dem Reaktionsbild der Hypophyse kann man eine für die Therapieplanung ausreichend sichere Diagnose stellen. Wir versuchten die Reaktionsbilder zu schematisieren, um eine leichtere diagnostische Möglichkeit zur Hand zu haben. Sicher ist, daß nur unter Berücksichtigung sowohl des LH als auch des FSH eine Diagnosestellung möglich ist.

In den schematischen Darstellungen konnten wir nach Vergleich der klinischen Daten mit dem jeweiligen Reaktionsbild der Hypophyse folgende Einteilung treffen (Abb. 8, 9):

1. Das Verhalten der Hypophyse vor und nach LH-RH-Stimulation bei Patientinnen mit Gonadendysgenesie zeigt sich im Bereich I.
2. Handelt es sich um eine Menopausenreaktion, so liegen die FSH- und LH-Werte im Bereich II.
3. III zeigt die Hormonausschüttung bei Frauen, deren Ovarialfunktion eingeschränkt ist.
4. IV stellt das normale Verhalten der Hypophyse bei geschlechtsreifen Frauen dar.
5. V veranschaulicht entweder die Insuffizienz der Hypophyse oder ihre Suppression infolge längerer Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-Gaben.

Wie bereits erwähnt ist jedoch immer ein fließender Übergang zwischen den einzelnen Reaktionsbildern zu finden, mit Ausnahme der FSH-Werte bei I und II. Eine Erweiterung der differentialdiagnostischen Aussagekraft ist möglicherweise durch zusätzliche Berücksichtigung des Prolaktinspiegels zu erreichen.

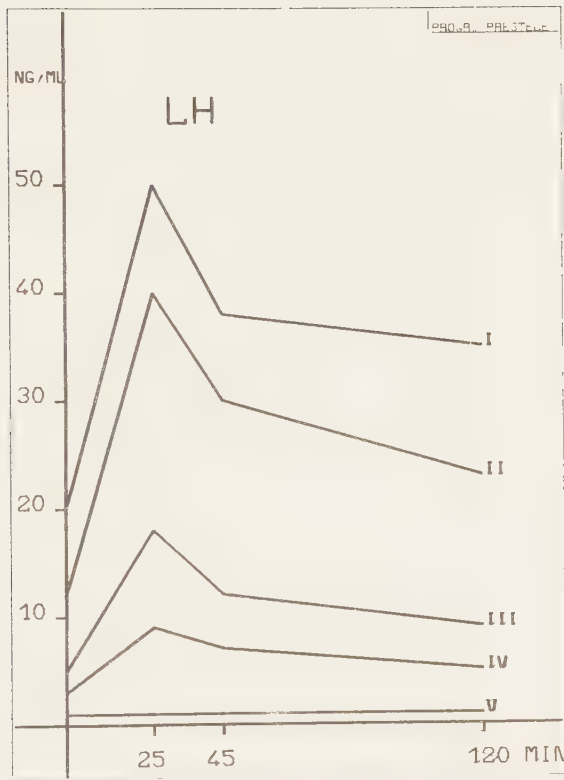


Abb. 8: Mittelwerte des LH-Verlaufs im LH-RH-Stimulationstest bei verschiedenen endokrinen Störungen.

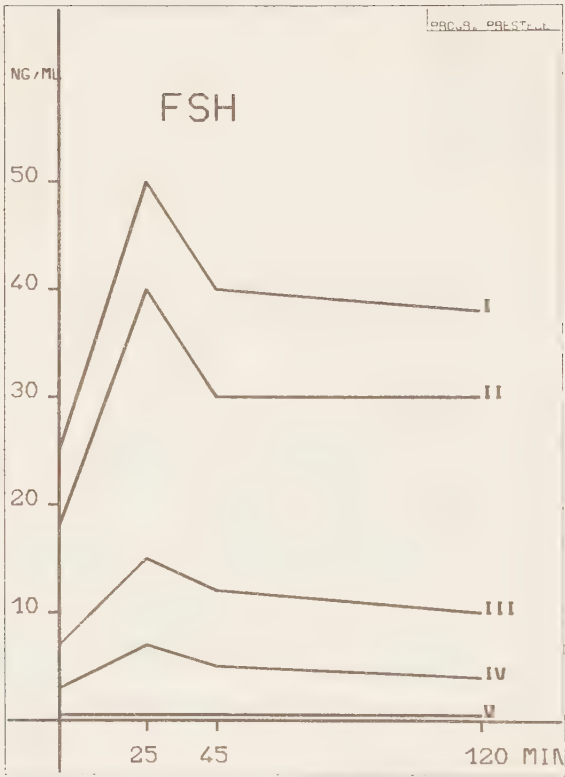


Abb. 9: Mittelwerte des FSH-Verlaufs im LH-RH-Stimulationstest bei verschiedenen endokrinen Störungen.

ZUSAMMENFASSUNG:

In der vorliegenden Arbeit wurden die hypophysären Reaktionsbilder von 280 Patientinnen im geschlechtsreifen Alter vor und nach der Gabe des Releasinghormons der Gonadotropine ausgewertet. Es sollte versucht werden, eine Differenzierungsmöglichkeit für die Reaktionen der Hypophyse zu finden, die sich aufgrund endokrinologischer Laborparameter herausarbeiten läßt.

Es zeigte sich, daß nur zwei Krankheitsbilder ein typisches Verhaltensmuster der hypophysären Reaktion zeigen. Dies gilt für die Gonadendysgenese sowie für das Bild der Menopause, jedoch nur hinsichtlich der FSH-Werte.

Alle übrigen Reaktionen zeigen einen fließenden Verlauf der Hormonwerte und sind daher statistisch nicht voneinander zu trennen. Daher sollte eine endgültige Diagnosestellung stets in Zusammenhang mit den klinischen Daten erfolgen.

Literaturverzeichnis:

1. RECKWOLDT, M., SIEBERS, J.W., MÜLLER, U.:
Die primäre Ovarialinsuffizienz.
Gynäkologe 14: 131-144 (1981)
2. FRANCHIMONT, P., BECKER, H., ERNOULD, Ch., THYS, Ch.,
DEMOULIN, A., BOURGUIGNON, J.P., LEGROS, J.J., VALCKE, J.C.:
The effect of hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) on plasma gonadotropin levels in normal subjects.
Clin. Endocr. 3: 27-39 (1974)
3. JOR, J.C., GARNIER, P.E., CHAUSAIN, J.L., MILHAUD, G.:
Elevation of serum gonadotropins (LH and FSH) after releasing hormone (LH-RH) injection in normal children and in patients with disorders of puberty.
J. clin. Endocr. 35: 473-476 (1972)
4. JUDD, H.L., HAMILTON, C.R., BARLOW, J.J., YEN, S.S.C.,
KLIMAN, B.:
Androgen and gonadotropin dynamics in testicular feminization syndrome.
J. clin. Endocr. 34: 229-234 (1972)
5. KAPEN, S., BOYAR, R., HELLMAN, L., WEITZMANN, E.D.:
Episodic release of luteinizing hormone at mid-menstrual cycle in normal adult women.
J. clin. Endocr. 36: 724-729 (1973)
6. LEYENDECKER, G., WILDT, L., PLOTZ, E.J.:
Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz.
Gynäkologe 14: 84-103 (1981)

7. MARSHALL, J.C., FRASER, T.R.:

Amenorrhoea in anorexia nervosa: assessment and treatment with clomiphene citrate.

Brit. med. J. 4: 590-592 (1971)

8. MARSHALL, J.C., HARSOULIS, P., ANDERSON, D.C., McNEILLY, A.S., BESSER, G.M., HALL, R.:

Isolated pituitary gonadotropin deficiency: gonadotropin secretion after synthetic luteinizing hormone- and follicle stimulating hormone-releasing hormone.

Brit. med. J. 4: 643-645 (1972)

9. MATSUO, H., ARIMURA, A., NAIR, R.M.G., SCHALLY, A.V.:

Synthesis of the porcine LH- and FSH-releasing hormone by the solid-phase method.

Biochem. biophys. Res. Commun. 45: 822-827 (1971)

10. MORTIMER, C.H., BESSER, G.M., HOOK, J., McNEILLY, A.S.:

Intravenous, intramuscular, subcutaneous and intranasal administration of LH/FSH-RH: the duration of effect and occurrence of asynchronous pulsatile release of LH and FSH.

Clin. Endocr. 3: 19-25 (1974)

11. PLOTZ, F.J.:

Differentialdiagnose und Therapie ovarieller Funktionsstörungen. Richtlinien für die Praxis.

Gynäkologe 14: 145-148 (1981)

12. SCHALLY, A.V., ARIMURA, A., BABA, Y., NAIR, R.M.G.,

MATSUO, H., REDDING, T.W., DEBELJUK, L., WHITE, W.F.:

Isolation and properties of FSH- and LH-releasing hormone.

Biochem. biophys. Res. Commun. 43: 393-399 (1971)

13. SCHNEIDER, H.P.G., BOHNFT, H.G.:
Die hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz.
Gynäkologe 14: 104-114 (1981)
14. SCHWARTZ, U., MOLTZ, L., HAMMERSTEIN, J.:
Die hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz.
Gynäkologe 14: 119-130 (1981)
15. SHAW, R.W., BUTT, W.R., LONDON, D.R., MARSHALL, J.C.:
Variation in response to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) at different phase of the same menstrual cycle in normal women.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 81: 632-639 (1974)
16. WIDE, L., NILLIUS, S.J., GEMZELL, C., ROOS, P.:
Radioimmunosorbent assay of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in serum and urine from men and women.
Acta endocr. (Kbh.) S 174: 3-58 (1973)
17. WILDT, L., LEYENDECKER, G.:
Die endokrine Kontrolle des menstruellen Zyklus.
Gynäkologe 14: 64-83 (1981)

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. K.G. Ober danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. H. Becker für die jederzeit großzügig gewährte Unterstützung bei Planung und Durchführung der endokrinologischen Untersuchungen und bei der Interpretation der Ergebnisse.

LEBENS LAUF

Name: Ulrike Elisabeth Maria A n s p a n n

Geboren: 24. 10. 1954 in Regensburg

Konfession: röm.-katholisch

Eltern: Walter Anspann, Verwaltungsangestellter und Ehe-
frau Annelies Anspann, geb. Kilian, Säuglings-
und Kinderkrankenschwester

Schulbildung: 1960 Eintritt in die 1. Klasse der Pestalozzi-
schule, Regensburg

2.-4. Klasse: Konradschule, Regensburg

5. Klasse: Luitpoldschule, Amberg

1965 Eintritt in das Gymnasium der Armen Schul-
schwestern v.U.l.Frau, Amberg

1974 Abitur - Neusprachlicher Zweig -

Studium: Beginn des Studiums der Medizin im WS 1974/75 an
der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen

Physikum: August 1976 in Erlangen

Ärztliche Prüfung: Mai 1981 in Erlangen

